

Válasz Prof.Dr. Wikonkál Norbert opponensi véleményére
„Előrelépések melanómában” című MTA doktori értekezésre

Tisztelt Professor Úr,

nagyon köszönöm, hogy véleményezte és értékelte értekezésemet, külön köszönöm kérdéseit, amelyek a dolgozat leglényegesebb pontjait érintették, ezáltal alkalmat adott a hangsúlyok megfogalmazására.

Válaszaimat az alábbiakban adom meg:

Liszky Gabriella 2022-ben az MTA-hoz benyújtott doktori értekezése több évtizedes tudományos kutatási eredményeinek részletes ismertetését tartalmazza. A jelölt vizsgálatának irodalmi háttérét, saját eredményeit és azok hazai és nemzetközi adatokkal történő összehasonlítását megfelelően illusztrált ábraanyag kíséretében ismerteti.

A tézisekben a szerző 2011 – 2022 között megjelent tudományos eredményeit foglalja össze, melyek a témában végzett folyamatos és magas szintű munkája eredményeképpen született közleményein alapulnak.

A doktori mű témaválasztása rendkívül homogén, a jelölt érdeklődésének és vizsgálatának középpontjában egyetlen kórkép, a melanoma malignum áll.

Értekezése öt fő tématerületre koncentrálna, ezekben összefoglalja:

1. a melanoma malignum epidemiológiáját, a magyarországi valós incidenciát és mortalitást értékelve, valamint az incidenciát/mortalitást (MIR) (Mortality-to-Incidence Ratio, mortalitás/incidencia arány) adatainak elemzését a NEAK, a KSH, a Nemzeti Rákregiszter valamint az az Országos Onkológiai Intézet adatbázisai alapján nemzetközi adatokkal összevetve.

2. Az őrszem nyirokcsomó és a primer tumor BRAF és NRAS mutációs státusz közötti összefüggés jelentőségét vizsgálja, figyelemmel a sentinel nyirokcsomó státusz prediktív jellegére, illetve a melanoma prognosztikus tényezőire 850 betegnél, akik esetében SLNB történt; további 159

betegnél a primer tumor BRAF és NRAS státuszának prediktív és prognosztikus értékét is elemezték az egyéb faktorok mellett.

3. A target terápia hatékonyságának és biztonságosságának vizsgálatát végezték ezen kezelési lehetőség Magyarországon történő elérhetőségének a folyamatát végig követve, kezdve a vemurafenib monoterápia, majd a vemurafenib+cobimetinib, utána a dabrafenib+trametinib kombinációs terápiák elemzésével a hatékonyság, biztonságosság és klinikai lefolyásra ható prediktív faktorok vizsgálatával.

4. Az ipilimumab terápia klinikai vizsgálatait két eredménycsoport adatait ismertette tárlják. Bemutatják az anti-CTLA-4 (ipilimumab) hatóanyag korai vizsgálatainak során észlelt klinikai hatékonysági és toxicitási vizsgálati eredményeiket. Ezt követően kerül ismertetésre az a másik nagy multicentrikus nemzetközi klinikai vizsgálat, amelyben a 3 és a 10 mg/tskg ipilimumab terápia hatékonysági és biztonságossági adatait vetik össze egy randomizált kettős vak, hármas fázisú multicentrikus vizsgálatban.

5. Az anti-PD1 terápia hatékonyságát (terápiás válasz, PFS és OS), biztonságosságát, valamint a terápia prediktív paramétereinek meghatározását végezték 2015 márciusa és 2020 decembere között 222 előrehaladott melanómában szenvedő betegnél, akik NEAK finanszírozásban kaptak pembrolizumab vagy nivolumab terápiát.

A jelölt témaválasztása teljesen adekvált, hiszen a legnagyobb hazai melanoma centrumként igen gazdag páciens anyaggal volt alkalma dolgozni, és mint ilyen, színvonalas klinikai vizsgálatokba nyílt lehetősége becsatlakozni. A publikált eredmények hatása igen nagy jelentőségű, hiszen a ma alkalmazott kezelési gyakorlat, amivel sokkal több melanomás beteg életét lehet megmenteni, ezen klinikai vizsgálatokon alapul.

Az értekezés formailag megfelel az MTA doktori értekezéssel szemben támasztott követelményeinek. Az értekezés formai részével kapcsolatban néhány kisebb hibára hívom fel a figyelmet a későbbi, kritikai megjegyzéseimet ismertető részben.

Az MTA doktori értekezés teljes terjedelme 110 oldal, mely az alábbi felépítést követi: 3 oldal részletes, az egyes alfejezeteket is bemutató *Tartalomjegyzék*, 3 oldal *Rövidítések jegyzéke*, 1 oldal *Bevezetés*, 13 oldal *Háttér*. Ezek után az összefoglalt ismeretek alapján a 4. *Célkitűzések és módszerek* fejezetben 17 oldalon ismerteti a dolgozat háttéréül szolgáló eredeti közlemények által vizsgálni szándékozott kutatásokat és az ahhoz szükséges módszereket. Eredeti tudományos megfigyeléseit az 5. *Eredmények* fejezetben 57 oldalon foglalja össze. Ez a fejezet

tartalmazza az egyes vizsgálatok eredményeinek irodalmi adatokkal történő összevetését, majd ezt követi közel 20 oldalon a kutatás *Megbeszélés* 16 oldalban. Ezt követően a jelölt a főbb megállapításait 3 oldalban foglalja össze, amit a 7. *Irodalomjegyzék*, majd a 8. *Köszönetnyilvánítás* rész követ, és végül a 9. *Publikációk* fejezetben kerül megadásra az a 13 publikáció, ami a dolgozatban összefoglalt tudományos közleményeket sorolja fel.

Az irodalmi hivatkozások száma: 126, ezek többsége 2010 utáni közlemény.

Fenti általános értékelés után térek át a dolgozattal kapcsolatos konkrét észrevételekre és kérdésekre.

A dolgozat formai részével kapcsolatban néhány kissé szokatlan megoldást észleltem. Már a meglehetősen hosszú, 17 oldalas célkitűzések részben egy táblázat, (2. táblázat, „A betegek és a minták klinikai paraméterei responderekre és non-responderekre bontva”) kerül bemutatásra. Meglátásom szerint ennek inkább már az utána következő Eredmények fejezetben lenne a helye.

A 2. táblázatot azért tettem a módszerek fejezetbe, mert a tényleges sejtszintű vizsgálatot megelőzte a klinikai anyag értékelése.

Hasonlóan, a Megbeszélés részbe került a 39. ábra: „A hazai melanómás betegek teljes túlélésének változása a 2001-2005, a 2011-2015 és a 2018-2019 közötti időszakban a Nemzeti Rákregiszter adatbázisa alapján” és 40. ábra: „A primer melanoma tumorvastagságának prognosztikus csoportok szerinti százalékos megoszlása 1998-ban és 2008-ban (Országos Onkológiai Intézet)”

A két ábrát azért gondoltam a megbeszélés részbe is betenni, mert szemléletesen összefoglalja a tanulmány eredményeit, de egyetértek azzal, hogy formailag helyesebb lett volna, ha nem ezt a megoldást választom.

Mindkét ábra a korábban ismertetett megállapításokat támasztja alá, világos üzenetet hordoz, és mivel saját eredményt közöl, így inkább ezeknek is az Eredmények részben lenne a helyük.

A dolgozatban összefoglalt tudományos közlemények száma: 13. A 13-ból 8 originális, angol nyelvű közlemény impakt faktoros folyóiratban közölve. Két publikáció 30-szerzős multicentrikus vizsgálati közlemény, a 10-es számon jegyzett cikk citációja a doktori munka alapját képező összes idézettség közel 4/5-ét adja.

A 13 megadott közlemény esetén összes impact faktornak 79,147 míg összes citációnak 479, független citációnak 407 került megadásra a dolgozatban.

Fenti részletezésemet az indokolja, hogy ezeket a szcientometriai paramétereket átnézve némi pontosítás látok kívánatosnak.

A szerző doktori munkájában feltüntetett összesített IF: 79,147, ez helyesen került megadásra. Ezzel szemben a dolgozatban megadott összes citáció: 479, holott az egyes közleményekhez megadott hivatkozások összege 457. Nem találtam helyesnek a független idézetek számát sem, a megadott 407 helyett az egyes értékeket összeadva 389-as érték adódik. Ezek mellett észrevehető, hogy a 11. sorszámú Lancet Oncologyban megjelent 30 szerzős cikkénél, aminek az impact faktora 36,418, nincsen megadva citáció. Saját keresés alapján a Web of Science adatbázisban 325 idézőt lehet találni erre a közleményre, nem világos, hogy ez a dolgozatban miért nem így szerepel.

Ezek pontosítását fontosnak látom az eljárás hitelessége miatt, ezzel együtt a numerikus adatokban tapasztalt eltérések nincsenek érdemi jelentőséggel a dolgozat tudományos értékére, hiszen két nagyon magas idézettségű közleményről van szó.

Köszönöm, hogy Professor Úr rávilágított a citációs hibára. A publikációs jegyzék alján szereplő összes független idéző 407, az összes idéző pedig 479, ez megfelel a tényeknek. A hiba abból adódik, hogy a 10-es közleménynél a 11-es publikáció idézettsége lett megadva. (A két közlemény ugyanazon tanulmány rövidebb és hosszabb követésének eredményeit foglalja magába, a tévedést ez okozhatta.) A 11-es közleménybe kellett volna beírni a 356 összes idézőt és a 307 független idézőt. Ezzel szemben a 10-es közleménybe kellett volna írni 22 összes idézőt és 18 független idézőt. Ez egyáltalán nem került be, innen adódik a hiány.

A leírt módszerek részletes ismertetése megfelelő, alkalmazásuk hitelessé teszik azok eredményeinek felhasználását.

A doktori tézisek egyes elemeit egymás után átvizsgálva teszem fel az egyes részekhez szánt észrevételeimet, kérdéseimet, amelyek az alábbiak:

“A melanoma halálozás szintén növekvő tendenciát mutatott a legtöbb országban, de kisebb mértékben, mint az incidencia. Az Amerikai Egyesült Államokban 1973-ban 2,2/100.000 lakos értéket találtak, 2002-ben pedig ez az arány 2,9-re növekedett.”

Kérdésként intézem a jelöl felé, hogy hol tart ma ez az érték, megfigyelhető-e a növekedés lassulása az USA-ban?

A mortalitás 2,0/100.000 lakos volt 2018-ban, ugyanez az érték 2009-ben 2,8/100.000 volt. 2021-re megbeccsült melanoma abszolút halálozási száma 7.180 az USA-ban. A halál 71 éves medián életkorban következett be, a meghaltak 66%-a idősebb volt, mint 65 éves. A fehér lakosságnál a mortalitás 1986-tól 2013-ig 7,5%-kal növekedett, de 2013-2016 között a halálozás 17,9%-kal csökkent.

„Clark V.: Igen előrehaladott melanoma, a vertikális növekedési fázisban a szubkután zsírszövet is érintett.”

Ennél a leírásnál egy szemléltető ábra feltüntetése szerencsés lett volna a témában kevésbé járatos olvasók felé

A dolgozatban ez szerepel: „Okuláris melanomában BRAF mutáció nem fordul elő.”

Ennek az állításnak a pontosítása szükséges, a helyes megállapítás, hogy uveális melanomában ez a mutáció nem fordul elő, de a szintén okuláris melanoma formához sorolt konjunktivális melanomában ennek az arányát az irodalomban 25-35%-ra teszik (ref: Larsen, A.C.; Dahl, C.; Dahmcke, C.M.; Lade-Keller, J.; Siersma, V.D.; Toft, P.B.; Coupland, S.E.; Prause, J.U.; Guldberg, P.; Heegaard, S. BRAF mutations in conjunctival melanoma: Investigation of incidence, clinicopathological features, prognosis and paired premalignant lesions. Acta Ophthalmol. 2016, 94, 463–470)

Köszönöm a pontosítást, helyesebb lett volna az uveális melanoma megnevezése.

“Szintén eredményesnek bizonyult az interleukin-2 terápia előrehaladott melanomában, amit főképp az Amerikai Egyesült Államokban használtak”

Kérdésként intézem a jelölthöz, hogy vélekedése szerint az EU-ban miért nem volt törzskönyvezve az IL-2 terápia?

Az IL-2 T-sejt növekedési faktor, T-sejtek, CD8+ T-sejtek antitumor aktivitását segíti elő. 1998-ban kapott FDA befogadást. A kezeléssel elérhető terápiás válasz mintegy 15%, a kezelésre reagálóknál hosszabb túlélés várható. Mellékhatásai hipotenzió, kardiovaszkuláris tünetek,

szisztémás inflammatorikus response szindróma, gyakran Grade 3-4-es, intenzív terápiás ellátást igényelve. A terápiát az EMA nem értékelte pozitívan hatékonyság és biztonságosság szempontjából.

„a Ferlay és munkatársai (GLOBOCAN) által becsült 14,0 incidencia és 2,9 mortalitási arányoktól. Szintén jelentős különbséget találtunk a nőknél általunk 2018-ra megállapított 20,13%-os incidencia és 1,66%-os mortalitás vonatkozásában. Ugyanez a fenti szerzőnél 13,20 és 2,10 volt.”

Bár a dolgozat terjedelmi korlátokkal bír, kérném a jelöltet a GLOBOCAN, GCO módszerének kissé részletesebb ismertetéséről, hiszen jelentős eltérések észlelhetők a nemzetközi szervezet becslése és a hazai gyűjtött adatok között

Ferlay és mtsai a GLOBOCAN által közölt információkhoz a Magyarországot környező országok adatai alapján, a MIR értékekből kiindulva becsüli meg a mortalitási adatokból az incidenciát. Bár Ferlay publikációjától különböző incidenciát találtunk Magyarországon, ami a gyakoriság megállapításának különböző módszeréből ered, a mortalitási adatok alig különböznek az általa megadott eredményektől, mivel az adatforrás (KSH) megegyezik.

A becsült adatokhoz képest a tényleges incidencia magasabb, így a mortalitás megítélése kedvezőbb.

„A magyarországi MIR értékek összehasonlítása az európai országokéval

A melanoma magyarországi korstandardizált előfordulása hasonló az európai országokéhoz, a mortalitás tekintetében azonban közelebb állnak egymáshoz, az európai adatokkal mint incidencia vonatkozásában (4. ábra) [46].”

Kérdezem, ezt a mondatot pontosítandó, hogy ezt a úgy kell érteni, hogy közelebb áll a mortalitás az európai átlaghoz, mint az incidencia?

A mortalitás közelebb van az európai átlaghoz, mint az incidencia, de az incidenciában nagyobbak a különbségek Európában.

„A dél-európai nőbetegeket kivéve a MIR valamennyi régióban csökkent 2012 és 2018 között, ami a melanoma ellátás európai javulását tükrözi (4. táblázat).”

Kérdés: ennek mi az oka, ebben a páciens körben miért nem észlelhető ez a csökkenés?

A dél-európai adatok Albániát, Boszniát, Horvátországot, Ciprust, Görögországot, Olaszországot, Máltát észak-Macedóniát, Portugáliát, Szerbiát, Szlovéniát és Spanyolországot foglalják

magukba. Véleményem szerint ez az országcsoport gazdasági viszonyait, egészségügyi ellátását, szociális háttérét és a lakosság egészségtudatosságát tekintve heterogén és feltételezhető, hogy a melanoma ellátás európai javulása, beleértve a prevenciót is, kevésbé jelentkezik.

További magyarázatként szolgálhat, hogy ezekben az országokban kifejezettebb az ózonréteg elvékonyodása, ezáltal intenzívebb az UV-sugárzás, ami a melanoma egyik legfontosabb patogenetikai tényezője.

A túlélést elemezve a szerző ezt a megállapítást teszi:

„A kizárási feltételek alkalmazását követően az első időszakban 4930, a másodikban 7476, míg a harmadikban 3636 eset maradt. A Kaplan-Meier görbéken jól látható, hogy a melanoma az időben felfedezett esetek magasabb aránya miatt a viszonylag kedvezőbb túlélésű malignitások közé tartozik, ezen felül megállapítottuk, hogy a referenciaidőszakhoz (2001-2005) képest mind 2011 és 2015, mind 2018 és 2019 között egyre javult a kimenetel (12. ábra).

Kérdés: mi annak az oka, hogy 2001-2005 közötti 4 év alatt 4930, majd 2011-2015 között újabb 4 évben már közel 7500, majd 2018-2019 közötti 1 évben már 3636 esetet találtak a szerzők?

A feltüntetett esetszámok a fenti időszakban felfedezett melanomás betegeket foglalják magukba. A felfedezés és halálozás (komplett esemény), ill. az utolsó orvos-beteg találkozás (cenzorált esemény) között fejeztük ki hónapokban és ábrázoltuk Kaplan-Meier módszer segítségével. Tekintve, hogy a melanoma ellátás hatékonyságának változásaira fókuszáltunk, csak azokat a betegeket vontuk be, akiknek egyéb rosszindulatú tumora nem volt rögzítve, illetve értékelhető utánkövetési időszak állt rendelkezésre.

A betegszámok növekedése az incidencia növekedésével magyarázható, ami a Rákregiszter adataiból megállapítható.

„Egyváltozós vizsgálatban a SLN státusz [...] volt, azonban ez az eltérés sem mutatott statisztikailag szignifikanciát (11. táblázat)”

Kérdés: Ez egy igen figyelemre méltó megállapítás, elképzelhető-e, hogy az elemszám emelésével a statisztikai szignifikancia megjelenik és ha esetleg igen, akkor milyen molekuláris magyarázat adódna ennek a ténynek a magyarázatára? Ezt mások vizsgálták-e, van-e arra ismeret, hogy előnyt jelenet a metasztázis kialakulására a mutáció?

A sentinel nyirokcsomó státusz és a primer tumor onkogén mutációjának összefüggését csupán elenyésző számú klinikai vizsgálatban elemezték. Manninen és mtsai 140 intermediér daganatvastagságú melanomával operált beteg adatait vizsgálta. A BRAF mutációt a sentinel nyirokcsomó státusz prediktorának találták. Egy másik prospektív vizsgálatban Adler és mtsai arra következtettek, hogy BRAF és NRAS mutációt hordozó primer melanomák esetében nagyobb a rizikója a kiújulásnak a sentinel státusz negativitása esetén is. Saját munkákban ezt csak a primer tumor NRAS mutációja fennállásakor igazoltuk.

Tekintettel arra, hogy csak 159 beteg paramétereit elemeztük, nagyobb betegszámon a nem szignifikáns különbségek megjelenhetnek, a BRAF mutáció, amit sok szerző negatív prognosztikai faktorként értékel, előre jelezheti a pozitív szentinel nyirokcsomó státuszt.

„Az NRAS mutáció a PFS szignifikáns negatív prediktora volt többváltozós analízissel ($p=0,047$) és közel szignifikánsnak találtuk a DMFS értékkel összefüggésben ($p=0,06$) is. Többváltozós elemzésben a primer tumor BRAF mutációja és a betegség kimenete között nem találtunk statisztikailag igazolható összefüggést.”

Kérdés: az elemszám mindig kritikus a statisztikai elemzéshez, a jelölt véleménye szerint n-ras mutáció jelenléte akkor miként hat a túlélésre?

Molekuláris státusz szerint összehasonlítva a betegek paramétereit, azt találtuk, hogy életkor és a Breslow-daganatvastagság az NRAS pozitív betegeknél szignifikánsan magasabb volt. Az NRAS mutáció a progressziómentes túlélést is negatívan befolyásolta, csaknem szignifikáns értékkel a távoli metasztázismentes túlélést is. Az, hogy az OS többváltozós vizsgálatban nem volt szignifikánsan rosszabb, elsősorban a kis esetszámmal magyarázom.

„A betegek 46%-a az adatok zárásakor még életben volt. A leghosszabb ideig vemurafenib terápiában részesült beteg 26 hónapja progressziómentesnek bizonyult a vizsgálat lezárásának idejében. A cerebrális metasztázisú alcsoport terápiára adott válaszát vizsgálva (6 beteg) 50%-os remissziós rátát igazoltunk (3 beteg), ezen belül 1 betegünk komplett, 2 beteg parciális remisszióba került. 3 betegnél (50%) progresszív betegséget észleltünk. A medián PFS cerebrális metasztázis esetén 4,5 hónap volt, a medián OS 6,8 hónap.”

Az adatokat olvasva megállapítható, hogy relatíve kicsi az esetszám. A kérdés, hogy más centrumok adatai vannak-e közölve és nagyobb számú betegnél vajon milyen összefüggés lenne megállapítható?

A vemurafenib monoterápia a törzskönyvezett gyógyszereket figyelembe véve mindössze két évig volt az egyetlen target terápia. A kis esetszámot azzal magyarázzuk, hogy a társadalombiztosítás által finanszírozott betegszámmal csaknem elérte a kiterjesztett hozzáférési programban alkalmazott terápiák száma (ennek eredményeit vizsgálatunkban nem értékeltük). További magyarázat a csekélyebb esetszámra, hogy a vemurafenib+cobimetinib törzskönyvezési vizsgálat kompetitíve jelent meg, mint multicentrikus study osztályunk terápiai palettáján, az alkalmas BRAF pozitív betegeknél a studyba való beválasztást preferáltuk.

A vemurafenib BRIM-2 II-es fázisú vizsgálatba 132 terápia naív BRAF pozitív betegnél 53%-ban érték el objektív tumorválaszt, a betegek 6%-a került komplett remisszióba, a medián PFS 6,8 hónap, a medián OS 15,9 hónap volt.

A BRIM-3 III-as fázisú klinikai vizsgálatban 675 kezeletlen előrehaladott melanómában szenvedő betegnél bizonyította hatékonyságát és biztonságosságát. Az objektív tumorválasz 48%, a progressziómentes túlélés 5,3 hónap volt vemurafenibnél, ezt dacarbazinnál a másik karon 1,6 hónapnak találták. A vizsgálatban cerebrális metasztázis kizáró ok volt, csak azok a betegek kerülhettek be, akik agyi áttét miatt három hónappal a study kezdete előtt kaptak effektív terápiát, ezt követően cerebrálisan nem progrediáltak és nem szorultak szteroid terápiára.

Gibney 2015-ben közzétett elemzésében 238 aktív agyi metasztázisban szenvedő melanómás beteg valós klinikai adatait vizsgálta az USA-ban 70 onkológus által vemurafenibbel kezelt páciensnél. A 12 hónapos túlélést 59%-nak találta. Az intracraniális terápiás válasz 48,1%, az extracraniális 45,6% volt.

„A leggyakrabban jelentkező gyógyszerrel összefüggő nemkívánatos események a follicularis hyperkeratosis, fotoszenzitivitás, maculopapulosus rash, arthralgia voltak. A mellékhatások 52%-a a bőrrel összefüggő mellékhatás volt.”

Megjegyzés: a „rash” helyett magyar megfelelő itt helyesebb lett volna – különösen, mivel egy későbbi táblázatban, helyesen, már kiütés szerepel.

„Második target terápiás vizsgálatunkban 118 BRAF pozitív, metasztatikus melanómában szenvedő, OEP/NEAK finanszírozás keretein belül BRAF-MEK gátló kezelésben részesült betegeinkkel szerzett klinikai tapasztalatainkat összegeztük. Célunk a terápia hatékonyságának megállapítása, valamint a mellékhatások feltérképezése volt. 2015 novembere és 2018 decembere között 118 betegünknel (100,0%) alkalmaztunk kombinációs kezelést. 80 (67,8%) beteg kapott dabrafenib+trametinib kezelést, 38 (32,2%) beteg vemurafenib+cobimetinib terápiát. A betegpopulációs adatokat a 17. táblázatban részletezzük.”

Kérdés: Ebben az időszakban létezett a két készítmény közül milyen választást írt elő a NEAK finanszírozási gyakorlata és ez retrospektíve mennyire korrelált a nemzetközi terápiás gyakorlattal?

2023-ig az OEP/NEAK finanszírozás a vemurafenib+cobimetinib terápiát helyezte elsőként választandó szerként előtérbe, de indokolt esetben, cerebrális metasztázis fennállásakor (több az evidencia), vagy egyéb orvosi indokkal adható volt a dabrafenib+trametinib kombináció is.

A nemzetközi gyakorlatban nem tudok finanszírozási korlátozásról, de a kétféle terápia közötti választást a különböző mellékhatásspektrum befolyásolhatja.

„Mindkét kombinációs terápiával 90%-os betegségkontroll rátát értünk el. Komplet remissziót 6-6 beteg esetében (15% vemurafenib+cobimetinib kombinációval, 7% dabrafenib-trametinib kombinációval) mutattunk ki. A terápia kezdetekor mért normál értéket meghaladó LDH szint és

a progressziómentes túlélés között a vemurafenib+cobimetinib csoportban ($p=0,0184$), valamint a dabrafenib+trametinib csoportban ($p=0,0042$) is szignifikáns negatív összefüggést mutattunk ki, a teljes túléléssel azonban az LDH szint csupán a dabrafenib+trametinib csoportban mutatott szignifikáns összefüggést ($p=0,0056$) (28-30. ábra).”

Kérdés: Milyen időpontig vizsgálták a betegeket, és mi a magyarázat arra, hogy LDH szint csupán a dabrafenib+trametinib csoportban mutatott szignifikáns összefüggést? Van-e ennek jelentősége a terápia választásakor?

A betegeket 2015 novembere és 2018 decembere között választottuk be vizsgálatunkba. A medián követési idő a dabrafenib+trametinib terápiában 12 hónap (3-43), a vemurafenib+cobimetinib csoportban 18 hónap (3-43) volt.

Vemurafenib+cobimetinib terápiában 38 beteg, dabrafenib+trametinib kezelésben pedig 80 beteg részesült. Az utóbbi kombinációban a kezelés megkezdésekor mintegy a betegek felénél cerebrális metasztázis is része volt a disszeminációnak. Az agyi áttét mellett magas LDH értékeket mértünk, ezért az LDH-nak a túlélést negatívan befolyásoló szerepe az agyi áttét rossz prognózisával társult. (Többváltozós vizsgálatban az agyi áttét eseteket külön nem értékeltük.) Emellett az LDH-val kapcsolatos eredményt az is befolyásolhatta, hogy a vemurafenib+cobimetinib betegcsoport csak fele annyi beteget tartalmazott, mint a dabrafenib+trametinib kezelésben részesült betegek csoportja.

„Százalékos különbséget találtunk a progrediáló és nem progrediáló betegeknél a 12. és 16. héten a terápia megkezdésekor mért vérszékélyedés vonatkozásában, ami a 24. hétre szignifikánsnak bizonyult.”

Megjegyzésként javaslom vörösvértest süllyedésre változtatni a vérszékélyedést, illetve a szintén itt említett ESR rövidítés helyett is ennek a használatát javaslom

„BRAF mutációt 50 betegnél (22,5%) mutattunk ki.”

Kérdezem, hogy ha a normál populációban ezt 40-60% között adják meg akkor ebben a vizsgálati anyagban ez miért jelentősen más?

A különbséget az adja, hogy BRAF pozitív betegeknél csak target terápiát engedett meg a finanszírozás első vonalban. Az első vonalban target terápiára került betegek csak kisebb számban kerülhettek immunterápiára (gravis progressio, komorbiditások, autoimmun megbetegedések miatt nem kaphatták a kezelést), illetve akik kombinált immunterápiára alkalmasak voltak, azok a fenti vizsgálatban nem kerültek értékelésre, ebben a populációban is voltak BRAF pozitív tumorok.

„Azoknál a betegeknél, akiknél nem lépett fel autoimmun mellékhatás, a medián túlélés 5 hónap volt, autoimmun mellékhatások esetében pedig 59 hónap (36. ábra).”

Ez egy igen jelentős, 10-szeres nagyságrendű különbség, az irodalomban is ilyen jelentős eltérést írtak le? Mi lehet ennek az oka, milyen molekuláris mechanizmusok kerültek említésre a saját és mások eredményei alapján?

Időközben eredményeinket közlésre elfogadták (Cancers 2023, 15(15), 3966; <https://doi.org/10.3390/cancers15153966>).

A hatás-mellékhatás pozitív összefüggésére a klinikai gyakorlatban figyeltünk fel. Impresszionáló, hogy több betegünkönél mellékhatások miatt fel kellett függesztenünk az immunterápiát, közülük többen szoros obszerváció mellett akár évekig is tünetmentesek maradtak. Mesti és mtsai 13%-os komplett remissziót írtak le autoimmun mellékhatások fellépte mellett értékelésbe vont pácienseknél, szemben az ettől mentes betegeknél észlelt 3%-kal. Mellékhatások nélkül betegek 31%-a progrediált, mellékhatások felléptével ugyanez csak 13% volt. Suo és mtsai 39 hónapos medián OS-t mértek autoimmun mellékhatások mellett, anélkül 23 hónapot. Eggermont 2019 III-as stádiumú adjuváns kezelésben részesülő betegnél, akiknél 1:1 arányban került alkalmazásra pembrolizumab vagy placebo, a rekurrencia vagy halál fellépésének rizikója azoknál a betegeknél, akiknél az immunrendszerhez köthető mellékhatások léptek fel, igazolhatóan alacsonyabb volt. (HR, 0,37; 95% CI, 0,24-0,57 vs. HR, 0,61; 95% CI, 0,49-0,77).

A molekuláris vizsgálatokra vonatkozó adatok szegényesek, Julia Judd a The Oncologist-ban 2017-ben megjelent cikkének megállapításával értek egyet, aki az immune-related adverse eseményeket az anti-PD1 terápia biomarkerének tekinti.

„A sikeres szekunder prevenciót demonstrálják az Országos Onkológiai Intézet adatbázisából nyert eredmények is. Összehasonlítva az 1998-ban és 2008-ban rögzített újonnan diagnosztizált melanomák adatait, a korábbi évben 149, tíz évvel később 377 kután melanomát regisztráltunk, ami 153%-os növekedést jelent, ez az incidencia növekedésére utalhat országos kitekintésben is.”

Megjegyzés: Ezzel a kijelentéssel kissé óvatosnak kell lenni, mivel Magyarországon számos egyéb onkológiai centrum is lát el melanomás beteget, az, hogy a páciens éppen hová fordul, számos tényező határozza meg. A trend ezzel együtt jól bemutatható a saját intézeti számokkal is.

A betegszám növekedése valóban sok tényezőtől függhet, tanulmányunkban elsősorban a prognosztikus paraméterek változását kívántuk vizsgálni.

„Eredményeink arra utalnak, hogy különösen idősebb multimorbid betegeknél, akik számára a diagnosztikus műtét megterhelést jelent, a primer tumor NRAS mutációját az SLNB

indikációjánál figyelembe vehetjük, hiszen az NRAS pozitív primer tumor a sentinel nyirokcsomó státuszától függetlenül is prognosztizálhatja progresszió kialakulását.”

Kérdés: Ez a hatályos finanszírozói elvárással miként egyeztethető össze? Ez jelenti-e azt, hogy ezeknél a betegeknél SLNB nem is kerül elvégzésre?

Viszonylag kis betegszámon elvégzett vizsgálataink alapján a sentinel nyirokcsomó műtétek indikációján nem változtattunk, azonban idős, multimorbid betegeknél, ha egyéb okból, elsősorban az adjuváns terápia konzekvenciájának hiányában eltekintünk a betegnek megterhelést jelentő altatásos diagnosztikus vizsgálattól, szorosabb az obszerváció távoli metasztázis kialakulásának veszélye szempontjából.

„Hosszú, 61 hónapos minimális követési idővel végzett elemzés is bizonyította a magasabb dózis előnyét a túlélésben, az OS-nél elért plató pedig megfelelt az egyéb ipilimumab tanulmányok eredményeinek, de a magasabb dózisonál a terápiához köthető nemkívánatos események aránya is magasabb volt a 10 mg/tskg-os csoportban. BRAF pozitívítás esetében a túlélési eredmények jobbak voltak, ez eltér saját eredményeinktől, ahol a BRAF (és NRAS) mutáció és a terápia hatékonysága között nem találtunk összefüggést ipilimumab valós klinikai körülmények között történt alkalmazásánál.”

Kérdés: Hatékonyságban a 10 mg-os adagolás lényegesen jobb, mellékhatás tekintetében viszont csak relatíve kissé rosszabb, vajon miért. nem törzskönyveztek egy magas dózisú adagolást, amit esetleg. egy dózis redukció követhet, ha a páciens mellékhatásai nem engedik meg a magasabb dózisú alkalmazást? Azért zárkózott-e el a cég ettől, mert időközben befogadásra került anti-PD-1 terápia, amivel jobb terápiás eredmények érhetőek el kisebb toxicitással, mint ezt a szerző maga is felveti?

A közlemény megjelentekor 2017-ben már a klinikai gyakorlatban volt az anti-PD1 terápia, sőt az immunkombinációs kezelési modalitás is, ami jobb terápiás mutatókat eredményezett a nagydózisú ipilimumabnál. Véleményem szerint ezért nem került törzskönyvezésre a magasabb dózis terápiás indikációban. (Az USA-ban adjuváns terápiában a magasabb dózis került törzskönyvezésre.)

„Vizsgálatunkban olyan betegek tumorszövetét analizáltuk, akiknél a sebészi mintavétel és az ipilimumab terápia megkezdése között nem telt el egy évnél hosszabb idő. Ezt annak érdekében határoztuk meg beválasztási kritériumként, hogy csökkentsük az immunológiai mikrokörnyezet megváltozásának esélyét.”

Megjegyzés: Ez milyen indikációból alkalmazott ipilimumab terápia volt? Adjuváns vagy kuratív?

A kezelt betegek irrezekábilis vagy disszeminált előrehaladott melanomában szenvedtek.

„Kután/szubkután áttéteknél a CD68+ makrofágok és a CD16+ sejtek mind a terápiás válasz, mind pedig a túlélés prediktorai voltak egyváltozós vizsgálattal.”

Kérdés, hogy ezen sejtek milyen molekuláris útvonalon keresztül hatnak pozitívan vagy negatívan a túlélésre?

Feltételezhető, hogy a T-sejtben gazdag tumorokban szimultán jelen levő szuppresszív mechanizmusok tehetők felelőssé a T-sejtek antitumorális hatásának gátlásáért, ezért a checkpoint inhibitorok, melyek a blokkoló mechanizmusok feloldására irányulnak, hatásosak lehetnek ezekben az esetekben.

Úgy véljük, hogy a CD16+ effektor sejteknek potenciális szerepe lehet a T_{reg} sejtek elpusztításában és az ipilimumab terápiás hatékonyságában, bár szignifikáns összefüggést a CD16+ és CD68+ sejtek denzitása és a terápiás válasz között csak kután/szubkután áttétek esetében sikerült igazolni. Nyirokcsomó áttéteknél a túlélés vonatkozásában találtunk szignifikáns korrelációt, hasonló hatásmechanizmust feltételezve.

Gépelési hibák, nyelvi elírások relatíve kevés esetben fordulnak elő, ezek közül néhányat illusztrációként adok meg, de mindenképpen kiemelem a legfontosabbat, hogy a dolgozat címében is szereplő melanoma és melanóma írásmód elvétele ugyan, de keveredik (utóbbi pl. 45. oldal)

adverse helyett adverz javasolt (33-ik oldal)

jelentkezet jelentkezett helyett, 52-ik oldal

hatkékonyságot helyett hatékonyságot, 71-ik oldal

alacsonyab helyett alacsonyabb, 82. oldal

A felsorolt kérdéseket, észrevételeket összefoglalva elmondható, hogy az értekezésben ismertetett közlemények tudományos eredményeit, a disszertációt alkalmasnak tartom az MTA doktori cím megszerzéséhez.

A fentiek alapján javaslom a nyilvános vita kitűzését.

Budapest, 2023 július 16.

Dr. Wikonkál Norbert Miklós

egyetemi tanár

az MTA doktora

Tisztelt Professor Úr,

még egyszer köszönöm, hogy értékes megjegyzéseivel és célkitűzéseimnek megfelelő fontos kérdéseivel segítette munkám interpretálását és pozitívan értékelte disszertációm.

Budapest, 2023. augusztus 10.

Tisztelettel,

Prof.Dr. Liskay Gabriella